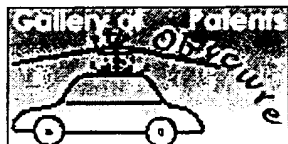


The Delphion
Integrated
View

Other Views:
Derwent...

INPADOC Record

Title:	JP9012473A2: PROMOTER FOR PRODUCTION OF MUCIN		
Country:	JP Japan		
Kind:	A2 Document Laid open to Public inspection		
Inventor(s):	NAKADA KATSUHIKO NAKAMURA MASATSUGU	No Image	
Applicant/Assignee:	SANTEN PHARMACEUT CO LTD News, Profiles, Stocks and More about this company		
Issued/Filed Dates:	Jan. 14, 1997 / June 28, 1995		
Application Number:	JP1995000161667		
IPC Class:	A61K 38/16; A61K 38/16; C07K 14/79;		
ECLA Code:	none		
Priority Number(s):	June 28, 1995 JP1995000161667		
Family:	none		
Other Abstract Info:	CHEMABS 126(15)195249P CAN126(15)195249P DERABS C97-128662 DERC97-128662		
Foreign References:	No patents reference this one		



[Nominate this
for the Gallery...](#)

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-12473

(43)公開日 平成9年(1997)1月14日

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 38/16	ADS		A 6 1 K 37/14	ADS
	ACJ	8517-4H	C 0 7 K 14/79	
	ACK		A 6 1 K 37/14	ACJ
	ACL			ACK
C 0 7 K 14/79				ACL
審査請求 未請求 請求項の数6 O L (全 4 頁)				

(21)出願番号 特願平7-161667

(22)出願日 平成7年(1995)6月28日

(71)出願人 000177634

参天製薬株式会社

大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

(72)発明者 中田 勝彦

奈良県桜井市大字箸中531番地の1

(72)発明者 中村 雅胤

奈良県奈良市三松2丁目12番3-205号

(74)代理人 弁理士 岸本 瑛之助 (外3名)

(54)【発明の名称】 ムチン産生促進剤

(57)【要約】

【構成】 請求項1の発明は、ラクトフェリンを有効成分とするムチン産生促進剤である。請求項2の発明は、ラクトフェリンを有効成分とする粘膜保護剤である。請求項3の発明は、ラクトフェリンを有効成分とする消化管上部における潰瘍の治療剤である。請求項4の発明は、ラクトフェリンを有効成分とする胃潰瘍治療剤である。請求項5の発明は、ラクトフェリンを有効成分とする十二指腸潰瘍治療剤である。請求項6の発明は、ラクトフェリンを有効成分とする口腔乾燥症治療剤である。

【効果】 ラクトフェリンはムチン産生に対して優れた促進作用を有しており、粘膜障害が認められる疾患、特に胃潰瘍や十二指腸潰瘍等の消化管上部における潰瘍および口腔乾燥症の治療剤が提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ラクトフェリンを有効成分とするムチン産生促進剤。

【請求項2】 ラクトフェリンを有効成分とする粘膜保護剤。

【請求項3】 ラクトフェリンを有効成分とする消化管上部における潰瘍の治療剤。

【請求項4】 ラクトフェリンを有効成分とする胃潰瘍治療剤。

【請求項5】 ラクトフェリンを有効成分とする十二指腸潰瘍治療剤。

【請求項6】 ラクトフェリンを有効成分とする口腔乾燥症治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はラクトフェリンを有効成分とするムチン産生促進剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】生体は、消化管や呼吸器等の粘膜表面を境として直接外界と接し、常に外界の微生物や異物の体内への侵入の危機にさらされている。そこで、生体には粘膜を保護するための防御機構が備わっている。すなわち、粘膜は単に1層の粘膜上皮で覆われているにすぎないが、この上皮細胞は常に外分泌腺から分泌されるムチンを含んだ粘潤な外分泌液で覆われている。この外分泌液は微生物や異物が上皮細胞と直接接触するのを防ぐ働きをする。

【0003】ムチンは十二指腸の杯細胞や胃、気道、顎下腺等の粘液細胞から分泌される粘液糖タンパクであるが、最近、角膜上皮にも存在することが明らかになった (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 33, 218-227 (1992))。

【0004】粘膜障害が認められる疾患やその周辺組織での疾患に生体が対応するときに、ムチンが重要な役割を担っていることが認められている。例えば、胃粘膜障害としての胃潰瘍が発生した際に、ムチンを含む胃粘液がゲル状となって胃粘膜表層を広く覆い胃粘膜を保護することが報告されている (北里医学, 21, 267-281 (1991))。

【0005】一方、薬物とムチンの産生についても研究されており、潰瘍治療剤であるエプロロチジンがラット胃でのムチンの産生ならびに分泌を促進していること (Gen. Pharmac., 24, 611-617 (1993))、スチルメチオニシフルホニウムクロライドの抗潰瘍作用にムチンの関与が推測されること (薬理と治療, 22, 435-436 (1994)) が報告されている。

【0006】また、ムチンを直接投与する例として、口腔乾燥症の患者にムチン含有の人工唾液を用いたところ、感覚の回復や口の機能 (噛む、飲む、喋る等) の改善が認められたこと (Gerodontology, 6, 95-102 (1987)) が報告されている。

【0007】一方、ラクトフェリンはヒトや牛などの乳や唾液に含まれている鉄結合性タンパクであり、抗菌作用やリンパ球の増殖作用などの薬理作用を有することが知られている (特開平ウー1 8531号公報)。また、眼目領域においては、優れた角膜実質細胞増殖促進作用を有し、角膜障害治療剤として有用であることが認められている (国際特許公開W092/08477号公報)。しかしながら、ラクトフェリンのムチン産生に対する作用については研究されていない。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】粘膜障害が認められる疾患やその周辺組織での疾患に対処するときに重要な役割を担っているムチンの産生を促進する薬物の研究は非常に興味ある課題であった。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者等はラクトフェリンに着目し、ムチン産生に対する効果を検討した結果、ラクトフェリンがムチンを含んだタンパク (以下、ムチン様タンパクとする) の産生に対して優れた促進作用を有していることを認めた。すなわち、ラクトフェリンがムチン産生を促進し、粘膜障害が認められる疾患、特に胃潰瘍や十二指腸潰瘍等の消化管上部における潰瘍、および口腔乾燥症の治療剤として有用であることが明らかとなった。

【0010】

【発明の開示】本発明はラクトフェリンを有効成分とするムチン産生促進剤に関するものである。

【0011】ムチンは胃、十二指腸等の消化管上部、気道、顎下腺、角膜上皮などに存在する粘液糖タンパクで、粘膜障害が認められる疾患やその周辺組織での疾患に対処するときに重要な役割を担っていることが知られている (Gerodontology, 6, 95-102 (1987)、北里医学, 21, 267-281 (1991)、Gen. Pharmac., 24, 611-617 (1993)、薬理と治療, 22, 435-436 (1994))。

【0012】一方、ラクトフェリンについては、抗菌作用やリンパ球の増殖作用 (特開平ウー1 8531号公報)、および角膜実質細胞増殖促進作用 (国際特許公開W092/08477号公報) を有することが開示されているが、ムチン産生に対する作用についての報告はない。そこで、本発明者等はムチン産生に対するラクトフェリンの作用を検討した。その結果、詳細なデータについては発明の効果の項で述べるが、ラクトフェリンがムチン産生を促進することを認め、粘膜障害が認められる疾患、特に胃潰瘍や十二指腸潰瘍等の消化管上部における潰瘍、および口腔乾燥症の治療剤として有用であることが明らかとなった。

【0013】ラクトフェリンの投与剤型としては、注射剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、点眼剤、噴霧剤、シロップ等が挙げられ、汎用されている技術を用い

で製剤化することができる。例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤であれば、乳糖、結晶セルロース、デンプン等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース・カルシウム、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤などを必要に応じて加えればよい。

【0014】本発明におけるラクトフェリンの投与量は症状・年齢、剤型等によって適宜選択できるが、注射剤

1) 注射剤

処方1 10mL中

ラクトフェリン	10~100mg
塩化ナトリウム	90 mg
滅菌精製水	適量

【0018】

2) 錠剤

処方1 100mg中

ラクトフェリン	1 mg
乳糖	66.4mg
トウモロコシデンプン	20 mg
カルボキシメチルセルロース・カルシウム	6 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg
ステアリン酸・マグネシウム	0.6mg

【0019】上記処方の錠剤に、コーティング剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等通常のコーティング剤）2mgを用

や経口剤であれば通常1日当り0.1~3000mg、好ましくは1~300mgを1回または数回に分けて投与すればよい。

【0015】以下に製剤例を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

【0016】

【実施例】

【製剤例】製剤処方の一例を以下に示す。

【0017】

いてコーティングを施し、目的とするコーティング錠を得る（以下の処方の錠剤も同じ）。

【0020】

処方2 100mg中

ラクトフェリン	10 mg
乳糖	61 mg
トウモロコシデンプン	15 mg
カルボキシメチルセルロース・カルシウム	5 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5 mg
ステアリン酸・マグネシウム	1 mg
タルク	1 mg
コーティング剤	2 mg

【0021】

処方3 130mg中

ラクトフェリン	30 mg
乳糖	62 mg
トウモロコシデンプン	15 mg
カルボキシメチルセルロース・カルシウム	7 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	7 mg
ステアリン酸・マグネシウム	2 mg
タルク	2 mg
コーティング剤	5 mg

【0022】

処方4 220mg中

ラクトフェリン	100 mg
---------	--------

乳糖	6.7	mg
トウモロコシデンプン	2.0	mg
カルボキシメチルセルロース カルシウム	1.0	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0	mg
ステアリン酸 マグネシウム	4	mg
タルク	4	mg
コーティング剤	5	mg

【0023】

3) カプセル剤

処方1 150mg中

ラクトフェリン	1.0	mg
乳糖	14.0	mg

【0024】本化合物と乳糖の混合比を変えることにより、本化合物の成分量が30mg、カプセルおよび10

4) 顆粒剤

処方1 100mg中

ラクトフェリン	3.0	mg
マンニトール	46.5	mg
ポリビニルピロリドンK-30	7	mg
オイトラギットRL	1.5	mg
トリアセチン	1.5	mg

【0026】

【発明の効果】

〔薬理試験〕放射性同位元素（ ^{35}S ）で標識された硫酸イオンを結合させ、ムチン様タンパクを分離し、ムチン様タンパク量を指標としてムチン量を評価する方法が報告されている（J. Biol. Chem., 257, 4709-4718 (1982)、Am. J. Physiol., 244, C391-C398 (1983)）。

【0027】そこで、これらの文献に記載された方法に準じて、以下に示す Sprague-Dawley 系雄性ラット角膜を用い、産生されたムチン様タンパクをドリコスマメレクシン（以下、DBAとする）によって分離する方法により、ラクトフェリンのムチン産生への影響を検討した。

【0028】（実験方法）ラット角膜より直径3mmの角膜片（1群5～6個）を切り出し、培養液（ $\text{TC} = 199$ ）中、 $37^\circ\text{C} \cdot 5\% \text{CO}_2$ の条件下で6時間培養し、続いて、培地に ^{35}S 硫酸ナトリウムを加え、さらに18時間培養し、 ^{35}S 硫酸イオンを角膜に十分取り込ませた。培地を除去し、組織をリン酸緩衝生理食塩液で洗浄した後、この組織に種々の濃度のラクトフェリンを含む培養液を加え、30分間培養した。次いで、培地にDBA固定ゲルを加え、室温で1時間振とうした。振とう後ゲルを回収し、ゲルに含まれているムチン様タンパクに結合した ^{35}S 硫酸イオンの放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

【0029】（結果）表1に実験結果の一例として、培

0mg、カプセルのカプセル剤も調製できる。

【0025】

地中のラクトフェリン濃度が0、0.1、1および10mg/mlのときの、ゲルに含まれていたムチン様タンパクに結合した ^{35}S 硫酸イオンの放射活性を角膜湿重量あたりで示す。

【0030】

【表1】

ラクトフェリン濃度 (mg/ml)	放射活性 (dpm/mg 湿角膜)
0	378
0.1	509
1	593
10	901

表1に示すように、ラクトフェリンの添加によってゲルに含まれるムチン様タンパクに結合した ^{35}S 硫酸イオンの放射活性は上昇しており、ムチン様タンパクの産生を促進していた。また、その程度はラクトフェリンの濃度に依存していた。

【0031】以上のことから、ラクトフェリンはムチン産生に対して優れた促進作用を有しており、粘膜障害が認められる疾患、特に胃潰瘍や十二指腸潰瘍等の消化管上部における潰瘍、および口腔乾燥症の治療剤として有用であることが明らかとなった。